

FISIO-PATOLOGIA DAS CIRROSES (*)

DR. JAIRO RAMOS

Prof. de Propedêutica Médica da Escola Paulista de Medicina
Livre-docente da Universidade de São Paulo

Cuidaremos na presente conferência da Fisiopatologia das Cirroses e pensamos nos deter estritamente ao enunciado, dada a complexidade do problema. Julgamos que para compreender o problema nada mais útil que passar em revista o desenvolvimento histórico do assunto.

Foi Laennec quem nos deu a primeira descrição anatômica dêste processo hepático e quem primeiro estudou o assunto com mais cuidado. Data desta época a denominação de cirrose, que significando apenas um aspecto da côr do órgão afetado, passou a indicar um quadro de doença no fígado e por último um processo anatômico geral, com produção de fibrilas conjuntivas e endurecimento consecutivo do tecido.

Laennec considerou a cirrose como sendo devida a uma neoformação, onde prolifera o tecido conjuntivo que parte dos interstícios lobulares e acaba por estrangular o tecido hepático que pouco a pouco desaparece. O crescimento do tecido conjuntivo seria progressivo e cada vez mais intenso, até levar o órgão a atrofia completa.

Assim de acôrdo com a concepção de Laennec, abstraindo-se da idéia de neoformação e frente aos atuais conhecimentos de patologia, seria o processo de cirrose dependente de uma hepatite intersticial primária difusa, crônica e produtiva, que acabaria por trazer a retração hepática. Tal proliferação estrangulava cada vez mais o tecido epitelial e daí sua atrofia.

As idéias de Laennec dadas a luz no início do século passado, logo encontraram opositores. Assim mostraram desde logo que na cirrose não existia neoformação e sim uma inflamação crônica intersticial — Rokitansky — que causaria uma proliferação conjuntiva progressiva que acabaria por estrangular os lóbulos hepáticos atrofiando-os e anemiando-os.

Quasi nesta mesma época um outro autor — Bamberger, pretendia que o processo atrófico verificado na mesa de autópsia marcava o término de uma excitação inflamatória continuada que acarretaria a neoformação de tecido conjuntivo, para em um segundo período observar-se a retração. No primeiro caso, o órgão estaria aumen-

(*) Recomposição feita do texto taquigratado, de conferência da série sobre "Moléstias do fígado, promovida pelo Departamento Científico do Centro Acadêmico Oswaldo Cruz, em Setembro de 1939.

tado de volume, e no segundo, diminuído ou atrófico. O primeiro período seria mais do conhecimento do clínico, e o último, é que corresponderia à descrição anatômica dos patologistas.

Assim a orientação em quasi todo o século 19 tendia para considerar a cirrose como uma doença tóxica que leva a hiperplasia conjuntiva difusa à custa do tecido intersticial normal, que, gradualmente, sofre uma transformação e numa substância calosa que endurece progressivamente o parênquima e o atrofia.

Em 1876 uma nova noção foi trazida por Hanot quando descreveu casos de fígado cirrosado com aumento de volume, duração prolongada da vida, icterícia, ausência de aquilia e com tumor esplênico nítido, acometendo indivíduos jovens. A superfície do fígado seria regular e a proliferação conjuntiva seria tanto peri-lobular como intra-acinosa. No quadro clínico descrito por Hanot, o autor fazia questão de assinalar que o processo de cirrose se instalava e evoluía sempre "Sans ascite et avec ictère". Rosenthal diz muito bem que esta noção nova trazida por Hanot só serviu para complicar ainda mais o problema, pois o quadro de cirrose de Hanot é incerto, e o conceito patológico equívoco e mal delimitado. Não havia constância nem no quadro anatômico nem no quadro clínico, e assim sob esta rubrica incluíram-se processos hepáticos com sintomatologia parecida porém de caracteres os mais diversos. Mesmo os autores franceses, que pretendem ainda conservar em forma autónoma a chamada — moléstia de Hanot —, como fez Villaret, dizem:

"Nos guardaremos a expressão síndrome de Hanot, como título deste capítulo, porque encerra um certo numero de fatos negativos. Este síndrome compreende as cirroses nas quais, do ponto de vista anatômico, não há grandes degenerações celulares, não há forte compressão dos ramúsculos venosos intra-hepáticos, e que, do ponto de vista clínico, não se acompanham de grande ascite nem de circulação colateral sub-cutânea abdominal intensa"

Nesta frase de Villaret vemos a fragilidade da argumentação que lança mão para conservar a Moléstia de Hanot, que em seu livro vem subordinada ao título de Síndrome de Hanot.

Até então os patologistas não tinham voltado suas vistas para a célula epitelial hepática; considerava-se a cirrose como um processo intersticial primitivo que lesaria a célula, secundariamente, estrangulando-a pelo crescimento continuado do tecido intersticial.

Segundo Eppinger, foi Siegenbeck von Heukelem quem primeiro chamou a atenção para lesões degenerativas das células epiteliais do fígado.

Serviu esta verificação para lançar em patologia hepática uma nova ordem de idéias com relação ao problema das cirroses. Assim Ackermann e Kretz, entre 1889 e 1904, criaram uma nova doutrina sobre a gênese das cirroses e que perdurou vários anos e até hoje ainda encontra apóio na escola francesa. Para estes autores a cirrose hepática é devida primariamente à ação de um tóxico sobre a

célula hepática, e assim a cirrose seria uma doença primária da célula hepática epitelial. O início da molestia seria uma necrose celular com posterior proliferação secundária do tecido conjuntivo intersticial, que deveria assim ser considerado como um processo de cura.

Para Ackermann e Kretz o desarranjo anatômico do fígado resultaria de necroses epiteliais sucessivas, intercaladas com períodos de regeneração intensa, de modo a transtornar por completo toda a estrutura hepática lobular, uma vez que a regeneração é desordenada e não mais obedece à constituição lobular e, particularmente, à disposição trabecular característica do tecido hepático normal. É assim que estudando os supostos lóbulos existentes nos fígados cirrosados, não encontramos a característica veia central e a disposição trabecular que irradia do centro para a periferia. Assim, são amontoados de células que se dispõem desordenadamente e que se associam a restos de lóbulos ainda conservados. Como o processo etiológico continua a agir, a necrose atinge de preferência as células neoformadas, destruindo-as, e assim, progressivamente, até chegarmos ao ponto de não mais se evidenciarem os lóbulos normais e sim conglomerados celulares com disposição totalmente diversa da observada no fígado normal. Se a necrose celular continua e a potência de regeneração diminui, encontraremos regiões onde não existem mais células e só canaliculos biliares neoformados em número muito aumentado, que atestam a sede de um antigo lóbulo totalmente destruído. A destruição aumenta cada vez mais, já porque o tóxico ainda continua a agir, como pela resistência menor do tecido hepático neoformado, graças particularmente a deficiência circulatória que aumenta cada vez mais.

Assim resumindo diremos: Para Ackermann e Kretz a cirrose dependerá de surtos repetidos de degeneração e regeneração do parênquima epitelial hepático, os quais levam a uma total desorganização da estrutura lobular do fígado. Tanto mais domina o processo de degeneração sobre a regeneração, tanto mais diminui o fígado e dá assim motivo para desenvolver-se a forma atrófica da cirrose. Para esta ordem de doutrina a conduta do tecido intersticial pouco interessa, uma vez que é uma proliferação secundária, condicionando em última análise a formação de uma cicatriz.

Fiessinger, na escola franceza, é ainda partidário desta doutrina de Ackermann e Kretz. O inicial é a necrose celular e secundariamente aparece a esclerose que acaba por dominar o quadro anatômico.

Villaret, no último tratado francês de patologia, ainda é franco partidário da teoria celular, isto é, admite a necrose celular como o fator primário e diz: As células atacadas se degeneram, outras se hipertrofiam. As degeneradas podem ser reabsorvidas e o seu vazio é preenchido por tecido fibroso que depende da proliferação do centro linfo-conjuntivo do espaço porta que estende até os focos de necrose a custa da "gitterfasern". A lesão inicial celular é loca-

lisada primeiro na periferia do órgão, isto é, é a célula na vizinhança do vaso que traz o tóxico que primeiro sofre a sua influência prejudicial.

Todos os autores que são partidários da teoria celular assinalam a intensa regeneração celular que procura a todo transe suprimir as células destruídas. Esta potencialidade de regeneração diminui extraordinariamente com o evoluir da moléstia graças a lesões vasculares que se instalam prejudicando cada vez mais a nutrição hepática. Mann, em experimentação, demonstrou cabalmente a função da boa circulação para a capacidade regenerativa do parênquima hepático.

A teoria de Ackermann e Kretz, si bem até hoje ainda tenha adeptos, sofreu intensas críticas e caiu muito em descrédito. Rosenthal resume as principais críticas: O erro fundamental da doutrina de Kretz, como fôra também o de Laennec, foi em deduzir o mecanismo causal da cirrose pela observação do quadro anatômico terminal. De fato, diz Rosenthal, o período anatômico final mostra proliferação intersticial intensa e desarranjo arquitetônico notável. Porém isto não quer dizer que a proliferação conjuntiva deva ter como consequência a destruição epitelial e uma retração cicatricial do fígado, nem tão pouco que a necrose celular seja sucedida sempre de uma cicatriz. A patologia mostra que necroses intensas e extensas que causam o quadro clínico da icterícia grave (atrofia hepática), podem curar-se sem neoformação conjuntiva nem cirrose, pois é conhecido o quadro anatômico destes casos, o qual foi descrito por Marchand, e, por ele, denominado — hiperplasia nodular múltipla.

Na primeira quinzena de anos do atual século, algumas aquisições em patologia hepática vieram concorrer para melhor esclarecer o problema da cirrose hepática.

A observação de Hanot, do quadro de cirrose com aumento do fígado e aumento do baço, sempre sem ascite e com icterícia, por ele mal interpretada, e tida como moléstia isolada, como já referimos, fez com que se incluíssem em um mesmo quadro moléstias as mais diversas, quer na etiologia como substrato anatômico primário. E' assim que, em um mesmo grupo, incluíram-se as cirroses de retenção biliar crônica e os quadros clínicos que mais tarde foram incluídos nas chamadas cirroses esplenomegálicas.

Foi Banti quando pretendeu descrever uma nova moléstia, a fibroadenia do baço, que se associava a alterações sanguíneas e hepáticas, quem primeiro demonstrou as relações patológicas estreitas entre o baço e o fígado. Si hoje ninguém mais admite a doença de Banti e só consideramos Síndromes de Banti, teve o patologista italiano o mérito de, no dizer de Rosenthal, "prever a importância das relações entre o baço, fígado e medula óssea para a patologia humana trazendo novos rumos para a fisiopatologia, sobretudo para a terapêutica, pela esplenectomia, de certas formas de cirrose.

Da observação destes fatos e da consideração das noções retro-expostas foi que Eppinger, em 1921, descreveu as chamadas enfer-

midades hépato-lienais, dando a noção nova de cirroses esplenogênicas, dividindo em 3 grupos, que resumidamente se caracterizam:

1.º grupo: aumento do fígado; aumento do baço com tendência para diátese hemorrágica, icterícia intensa, sem ascite e sem circulação colateral;

2.º grupo: aumento do fígado e do baço, icterícia não obrigatória, anemia no período final. Aqui o aumento do baço é predominante e ultrapassa o aumento do fígado.

3.º grupo: aumento do fígado e do baço, icterícia e anemia intensa que simula a anemia perniciosa.

Estas noções trouxeram um grande progresso para o estudo da fisiopatologia das cirroses, quer para o estudo anatômico como clínico, pois tiraram o problema da cirrose do âmbito estreito da patologia hepática e o colocaram dentro de uma esfera mais geral, onde deveremos salientar a participação do baço e da medula óssea.

Outra noção nova introduzida na patologia do fígado foi trazida por Rössle. Este autor distingue na patologia hepática, tal como fizeram para o rim, dois processos distintos: um degenerativo puro, que seria a hepatóse e outro inflamatório, que seria a hepatite. É certo que para o fígado nem sempre será possível estabelecer esta diferenciação de um modo nítido, dadas as intensas conexões existentes entre o parênquima epitelial e o mesenquimal, sendo difícil a participação patológica de um deles sem que o outro não participe também do processo. Entretanto há casos que se apresentam como formas puras, como acontece na atrofia amarela aguda, onde o processo epitelial é tão intenso e de evolução tão rápida que poderemos falar de uma hepatóse.

Forma pura de hepatite é também rara, porém encontra sua expressão na chamada inflamação serosa, descrita primeiro por Rössle, a que mais tarde voltaremos com mais minúcia.

Rössle considera útil esta dicotomia em processos degenerativos e inflamatórios, pois julga muito pouco provável que uma hepatose — processo degenerativo exclusivo ou muito predominante — possa levar a uma cirrose, que pelo aspecto anatômico deve provir, certamente de uma hepatite. Deste modo ele se contrapõe a teoria de Ackermann e Kretz que já estudamos com minúcia. Assim, com Rössle, voltamos a idéia inicial, considerando a cirrose como o resultado de um processo inflamatório e portanto primitivamente mesenquimal.

A necessidade desta reparação se impõe pela observação de certos casos. Assim a icterícia catarral é um processo de hepatose que pode se curar inteiramente e que nunca evolue para uma cirrose. O mesmo se observa nos raros casos de atrofia aguda hepática que evoluindo para a cura pode recompôr inteiramente a estrutura hepática sem proliferação do tecido conjuntivo.

Para Stroebe, partidário da teoria de Rössle, a ocorrência de uma hepatóse ou de uma hepatite depende muito da especificidade do agente causador que ora se localiza no epitélio ora no mesênquima.

No processo cirrótico deveremos considerar, segundo Rössle, o processo patológico dentro da seguinte ordem de idéias:

1.º — Deveremos considerar o parênquima hepático como um todo, isto é, epitélio, tecido conjuntivo, capilar sanguíneo com seu endotélio, células de Kupfer e as “gitterfasern”

2.º — A neoformação do tecido conjuntivo.

3.º — Regeneração compensadora do tecido hepático.

Dentro destes pontos de vista poderemos considerar as variedades de cirroses de acôrdo com o tecido atacado, a intensidade do dano e o tropismo especial do veneno.

A destruição epitelial só será seguida de hiperplasia do conjuntivo si esta também fôr acometida pelo mesmo processo mórbido, responsável pela lesão epitelial. Deverá assim intervir tanto a lesão celular como a participação do mesênquima hepático (conjuntivo inter-lobular, capilares e “gitterfasern”). Da predominância do processo de hepatóse ou de hepatite é que resultará aparecer a cirrose ou não como consequência do acometimento do órgão pelo tóxico ou pela toxina. Daí Rössle admitir as seguintes possibilidades:

1.º — Si o veneno lesa só o epitélio e não atinge o mesênquima, teremos típica hepatóse, isto é, degeneração maciça característica da chamada atrofia amarela aguda. Poderemos encontrar regeneração epitelial porém não haverá formação de cicatrizes.

2.º — Si o epitélio é livre do dano ou é só moderadamente atingido, prevalecendo a ação nos interstícios, o estágio final do processo será a cirrose com aumento do volume do órgão, isto é, a cirrose hipertrófica, graças a intensa reação do mesênquima com proliferação nítida de todo o tecido colageno e das “gitterfasern”

3.º — São tipos mixtos, lesando tanto o epitélio como o mesênquima, e, da predominância de um ou de outro, teremos hepatose + hepatite ou hepatite + hepatose.

Porque predomina um ou outro processo, ainda desconhece-se qual seja o mecanismo íntimo. Admite-se por enquanto uma especificidade ou tropismo do tóxico ou da toxina. Quando é epitelotrófico, instala-se a hepatóse pura. Si é mesenquimotrópico, é a cirrose hipertrófica que se instala graças a hiperplasia de todo o conjuntivo hepático. Quando o tóxico não apresenta esta especificidade, os dois sistemas são acometidos, e, assim, instala-se a cirrose atrófica.

Aqui está uma das originalidades da concepção de Rössle. “A cirrose atrófica é devida desde as suas fases mais iniciais a uma lesão simultânea dos dois tecidos — epitelial e mesenquimatoso, ou seja ao mesmo tempo uma hepatóse e uma hepatite; porém pouco

sabemos do seu início, e das suas etapas, conhecendo-se bem o período final”

Rössle procurando estudar os primórdios das lesões admitiu fosse uma inflamação serosa a primeira manifestação anatômica dos estados cirróticos avançados. Com esta noção nova de inflamação serosa, Rössle tirou as cirroses do grupo das lesões degenerativas, uma vez que era uma lesão primitiva epitelial como queria Kretz, e as relacionou a um processo inflamatório, mesenquimatoso.

Com a noção de inflamação serosa como primeira manifestação, uma nova noção lançou Rössle, pois passou a considerar as cirroses como uma doença geral de um sistema e não uma doença local hepática.

Iniciada a ação do veneno mesenquimatoso, ele acomete tanto o fígado como todos os órgãos aos quais este aparelho, funcionalmente específico, concorre para a sua estrutura. Assim alterações idênticas observam-se no baço, medula óssea, etc. Hoje não é mais admissível que o aumento do baço decorra exclusivamente da estase. Aí também instalam-se alterações anatômicas semelhantes às do fígado e dependentes da reação mesenquimatoso. Fatos idênticos observamos para a medula óssea. Até a ascite, tida e havida como exclusivamente mecânica, tem um fator vasal intervindo, da mesma natureza que as alterações hepáticas e esplênicas.

E' certo que as lesões podem predominar no fígado, fato não extranhável quando o tóxico chega ao órgão através a veia porta, vindo dos intestinos.

Eppinger concorda plenamente com Rössle na importância da inflamação serosa como primeira manifestação anatomicamente demonstrável na cirrose hepática.

Vejamos em rápidos esboços o que entendem os autores por inflamação serosa.

Para bem compreendermos como se desenrolam os fatos, necessário se faz conhecer a estrutura esquemática da trave celular intra lobular. Na figura n.º 1 esquemática estão representados os três sistemas canaliculares do fígado — artéria, veia e linfático — que, situados um ao lado do outro nos espaços porta, dispõem-se na trave de Remack um pouco diferentemente. Assim a artéria hepática não penetra no interior do lóbulo e seus capilares se anastomosam aos venozos e assim a nutrição da célula intra-lobular é realizada através o sangue das veias que nesta ocasião é mixto, visto ter recebido sangue arterial.

Os canais biliares resolvem-se em pré-capilares e por último em capilares que muito caracteristicamente dispõem-se entre as duas traves de células epiteliais, sem apresentar paredes próprias.

As vias do sistema porta penetram no interior do lóbulo onde resolvem-se em numerosos capilares que se orientam, como as traves celulares, de uma maneira radiada, tendo nítido endotélio de revestimento e onde se encontram as células estreladas conhecidas com o nome de células de Kupfer.

Os canais linfáticos terminam em dedos de luva na periferia do lóbulo e são substituídos por espaços linfáticos onde ainda não se conseguiu descobrir um endotélio de revestimento. Nestes espaços linfáticos distinguem-se numerosas fibrilas argentófilas que são as conhecidas "gitterfasern" dos autores alemães. E por último as células hepáticas epiteliais, dispostas radiadamente em duas fileiras, delimitando entre uma e outra os capilares biliares não revestidos de paredes próprias.

Nos espaços porta inter-lobulares encontram-se 4 formações canaliculares, umas ao lado das outras, constituídas pelos capilares arteriais, venosos, linfáticos e biliares, onde existem 4 correntes líquidas diferentes e que vão ter importância para o conhecimento da inflamação serosa. Tais capilares são separados uns dos outros por tecido conjuntivo intersticial.

Estabelecidas estas noções básicas da estrutura hepática poderemos compreender os distúrbios da inflamação serosa no fígado.

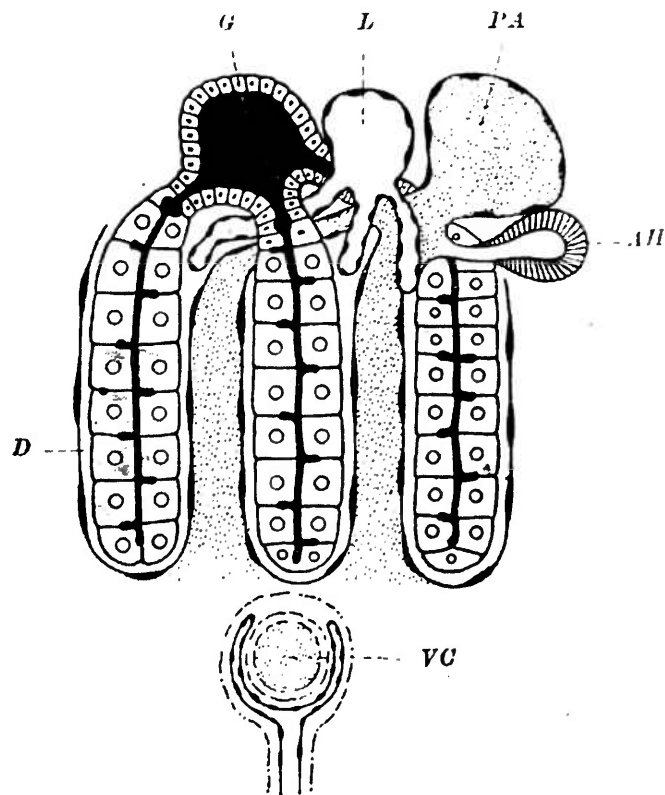
A imbibição serosa dos tecidos era de há muito conhecida, porém foi Rössle que teve o mérito de ver a importância que tinha para a evolução ulterior para a fibrose e de chama-la "inflamação", uma vez que com esta palavra não se poderia definir um estado de imbibição serosa exclusiva sem células (particularmente leocócitos). São de Rössle as seguintes palavras: "Desde há muito descrevi a chamada hepatite serosa ou capilarite do fígado e, que, com o decorrer do tempo, tem me demonstrado ser um processo geral que se observa também em outros órgãos. Importante papel tem esta forma de hepatite para a progressão por surtos da cirrose hepática e particularmente para a forma difusa, pericelular, que constitui a chamada forma elefantíase. Com ligeiras diferenças o sinal positivo da hepatite serosa é constituído por edema pericapilar com processos de destruição e de degeneração visíveis nas paredes capilares, mobilização de células estreladas de Kupfer, dissociação do epitélio hepático e mais de forte degeneração e até de necrobiose do mesmo, e o achado negativo de acúmulo de células inflamatórias e que em uma evolução ulterior passa a formação de tecido conjuntivo com a presença pronunciadamente moderada de fibroblastos e sem a formação do tecido de granulação produtor de cicatriz"

As figuras esquemáticas tiradas de Eppinger nos dão uma idéia bem clara da inflamação serosa no fígado e dos transtornos que causa quando assume maior intensidade. (Figura n.º 2)

1.º estágio — alargamento dos espaços de Disse. Este alargamento se observa graças a transudação de plasma que ocorre devido a vaso dilatação pronunciada, não se observando neste período lesão do endotélio capilar.

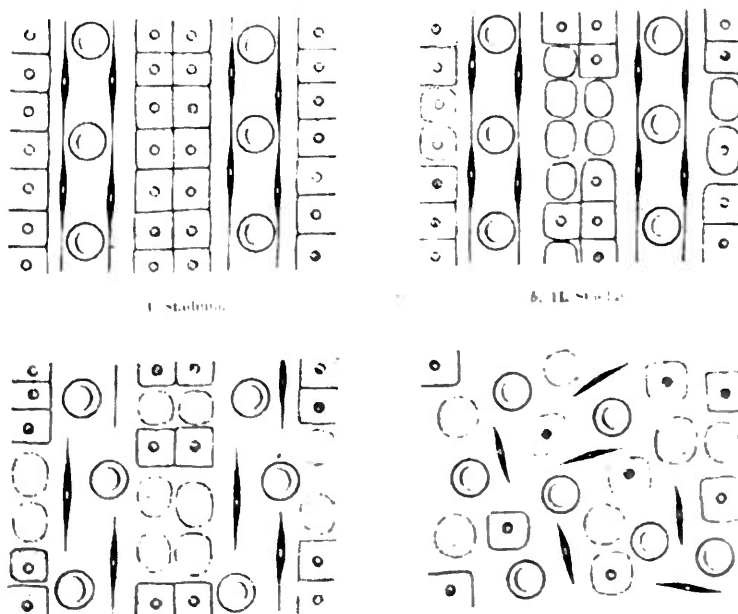
2.º estágio — neste período aparecem nítidas alterações para o lado do endotélio capilar. Aparece primeiro espessamento das paredes por inchaço das células. A luz estreita-se de modo mais ou menos pronunciado. Já neste período a célula epitelial hepática

Fig. 1



- PA -- Sistema porta
- L -- " dos linfáticos
- G -- dos canaliculos biliares
- AH -- Arteria hepática
- VC -- Veia central
- D -- Espaço de DISSE

Fig. 2



sofre devido a anoxemia que resulta da intensa transudação de plasma, e do distúrbio circulatório no capilar venoso que é o responsável pela nutrição celular.

3.^o estágio — aparecem nítidas dissociações celulares. Há um dismantelo maior ou menor da conformação da estrutura trabecular. Podemos em graus mais avançados observar dissociação perfeita de uma célula das outras.

A dissociação celular pode levar a necrose maior ou menor e os produtos que se libertam desta desintegração celular concorrem ainda para aumentar o dano capilar e daí resulta a saída de sangue para os interstícios formando-se os chamados “lagos sanguíneos”, que aparecem nos casos mais avançados e onde o dano capilar é muito pronunciado, e podem deixar de aparecer nos casos de evolução mais crônica como ocorre na cirrose atrófica de evolução muito lenta.

4.^o estágio — Desaparece toda a estrutura trabecular do lóbulo e vêm-se de mistura células hepáticas, células estreladas de Kupfer, eritrócitos e um ou outro fibroblasto.

Resumindo assim o que acabamos de expor teremos:

- 1.^o estágio = aumento do espaço de Diesse devido a saída de líquido albuminoso que embebe os tecidos.
- 2.^o estágio = aumento da transudação e diminuição das células hepáticas.
- 3.^o estágio = alteração anatômica do endotélio vasal; imbibição evidente das “gitterfasern”; saída de sangue e por último, em estados mais graves, formação dos lagos sanguíneos.
- 4.^o estágio = reabsorção com dismantelo da forma e trabéculas, e reação reparadora do tecido conjuntivo, com proliferação intensa das “gitterfasern”

O estudo da cirrose tem desafiado os mais argutos pesquisadores pela falta do conhecimento exato dos estádios iniciais, tirando-se conclusões etiopatogênicas pelas verificações anatômicas que representam o período final da moléstia.

Difícil será resolver o problema na patologia humana pela observação de casos clínicos, considerando-se como se apresentam em suas alterações iniciais e seguindo-se para em evolução mais ou menos longa vir a oferecer o quadro clássico da cirrose. Devido a isto procurou-se resolver o problema através os estudos experimentais que por muito tempo foram contraditórios, visto que o animal preferido — o coelho — pode ter cirrose espontânea. A experimentação em cães tem permitido um melhor conhecimento da matéria, porém ainda pouco satisfatório, pelas contradições que apresenta muitas vezes frente a patologia humana e a reação para um mesmo tóxico, conforme as condições do animal. É sabido que a alimentação do animal tem

grande influência sobre os resultados da experimentação; o cão alimentado com H. C. raramente vai a cirrose, ao passo que si o alimentarmos com carne, o tóxico experimental age de maneira excepcionalmente enérgica.

Eppinger usou em suas experimentações o Allylformato aplicado "per os" em cães. Com este tóxico ele pode obter quadros muito variáveis. Uma vez necrose intensa que leva a atrofia amarela. Caso o tóxico seja dado em doses pequenas e repetidas resulta um quadro anatômico que lembra muito o aspecto da cirrose humana. Nestes casos as lesões evoluem do seguinte modo: primeiro observa-se um alargamento dos espaços de Diesse (inflamação serosa) que é ocupado pelo plasma que transuda inteiramente. Neste período não é demonstrada a alteração capilar, ou melhor, o estado morfológico do capilar não demonstra alteração, quando ao contrário a função já está alterada e ocasiona a saída de plasma para os interstícios. Posteriormente espessa-se a parede capilar e a seguir aparecem as rupturas com saída de eritrócitos para os interstícios já inchados pela saída do plasma. Simultaneamente alteram-se as trabéculas, devido a dissociação celular e nos estados mais adiantados vemos amontoados de células epiteliais, células endoteliais de Kupfer e eritrócitos, associado a focos de necrose maiores ou menores.

A repetição destas intoxicações leva a formação de vários lagos conjuntivos que lembram muito os quadros da patologia humana, onde é nítida a proliferação conjuntiva, a desorganização estrutural e os focos de regeneração muito característicos do quadro anatômico humano.

Para Eppinger as suas experiências concordam e demonstram os fatos estabelecidos por Rössle o qual considera a cirrose como uma alteração mesenquimal primitiva que acarreta a inflamação serosa e posteriormente a participação epitelial com necroses moderadas seguidas de fenômenos regenerativos mais ou menos intensos.

Estas experimentações de Eppinger com o allylformiato não tiveram a confirmação dos anátomo-patologistas, pois estes não conseguiram reproduzir todo o quadro cirrótico com o evoluir do estado inicial de imbebição, que para Eppinger deveria ser uma inflamação serosa, e para os outros seria um transudato puro, tal como se observa no colapso vascular. Porém estas discordâncias não importam muito, porquanto o que se discute é si o processo evolue para a cirrose, porém, o aspecto anatômico inicial é o mesmo descrito por Rössle como sendo devido a uma inflamação serosa.

A grande importância na descrição de Rössle quando admite a inflamação serosa, que discorda dos tipos clássicos pela falta de células no exsudato, está em admitir a alteração capilar inicial, sem comprovação anatômica, apenas pela observação da função alterada. "Reconhecem-se as lesões capilares pelos seus efeitos embora falem as documentações anatômicas, atestadas pelas alterações morfológicas"

O líquido derramado nos interstícios nestes casos é realmente um exsudato e não transudato e que ocasiona várias lesões parenquimatosas. Dissolve o cimento inter-celular, deslocando as células umas das outras e separando-as da membrana basal e assim ocasiona a descamação, constituindo o catarro seroso. Esta dissolução toca também o mesênquima e o tecido reticular e mobilisa fibroblastos e macrófagos. A destruição celular acarreta a formação de fermentos proteolíticos que ocasionam processos de histólise mais ou menos pronunciados. E assim explica-se a ação deste exsudato na ausência mesma de células inflamatórias. As células que sucumbem desintegram produtos tóxicos como a histamina que aumenta o bloqueio capilar e a anoxemia, favorece ainda mais o edema e acaba por trazer lesões nítidas do endotélio vascular e instala-se a capilarite morfológica quando antes já o era funcional. As "gitterfasern" se edemaciam e podem mesmo se despedaçar.

Assim na cirrose existirá sempre um processo de hepatite inicial, capilarite funcional ou morfológica, associado logo nos primórdios do processo a uma hepatose e da predominância de um ou de outro resultará as várias formas de cirrose. Uma vez predomina o processo vascular graças ao agente angio-tóxico eletivo: Em outros predomina o processo epitelial devido ao tóxico epiteliotrófico: Porém, em todos existe uma hepatite inicial seguida de um componente hepatósico mais ou menos intenso e extenso. Quando o processo é predominantemente vascular é que se observa a chamada hepatite serosa elefantíase que como consequência dará a cirrose hipertrófica.

O conhecimento das doutrinas de Rössle permite ainda, como já dissemos, considerar a cirrose como um processo geral, como uma doença de um sistema, pois os fatos observados no fígado podem ocorrer no baço e em outros órgãos, e, mesmo a ascite, seria mais o fruto de uma inflamação serosa que o resultado do obstáculo circulatório da veia porta. A fibroadenia esplênica seria assim consequente a uma inflamação serosa e não devido a estase mecânica pura.